BEITRÄGE ZUR KENNTNISS

DES

CHINIDIN'S.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER PHILOSOPHISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT FREIBURG IM BREISGAU

VON

CARL OTTEN

AUS WORMERSDORF (RHEINPREUSSEN).

FREIBURG I. B.

UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI VON CHR. LEHMANN.

1881.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550801_0133

Die in den letzten Jahren mit grosser Vorliebe studirte Chemie der Chinaalkaloide hat dem Chemiker ein neues, lohnendes Feld der Forschung gegeben. Abgesehen von der medizinischen Verwerthung dieser Alkaloide bezüglich ihrer Heilkraft als fiebervertreibendes Mittel war es nicht uninteressant zu erfahren, ob es möglich sei, aus diesen vom Ammoniak abzuleitenden Basen durch Addition von Halogenalkylen und Verseifen mit Kalilauge neue basische Körper darzustellen. Diese Versuche sind allerdings in jüngster Zeit in Bezug auf das Chinin, Cinchonin und Cinchonidin vollkommen bestätigt worden. Den Vorschlag des Herrn Professor Dr. Claus, das Chinidin, ein Isomeres des Chinins, näher zu studiren, resp. die Methyl- und Aethylgruppen einzuführen und einige wichtige Beziehungen seiner Derivate aufzudecken, nahm ich mit Vergnügen an. Bevor ich zur Beschreibung dieser Studien übergehe, sei es mir gestattet, Einiges über das Vorkommen des Chinidin's vorauszuschicken.

Chinidin.

In einer Chinarinde, die genau so verpackt wie China regia im Handel vorkommt, aber in ihrem Aeusseren die grösste Aehnlichkeit mit China Humalies zeigt, hat Winkler[1]) die neue organische Base, das Chinidin, aufgefunden. Aus einer grösseren Quantität Chinidin's, das von Zimmer bei der fabrikmässigen Gewinnung des Chinin's erhalten worden war und im Wesentlichen aus Chinin und der neuen Base bestand, entfernte Winkler durch Behandeln mit Aether das Chinin nebst gelber harzartiger Materie. Der unlösliche Rückstand lieferte durch Auflösen in 80procentigem Weingeist, Behandeln mit Thierkohle und langsamen Verdunsten gefärbte Krystalle von Chinidin, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt wurden. Gegenwärtig wird diese Base aus einer billigeren Chinarinde, der China Bogota, gewonnen, welche vorzugsweise Chinidin neben wenig Chinin (etwa 2,6% enthält. In grösserem Massstabe wird es zum Zweck der Vermischung mit Chinin dargestellt.

Durch die Güte des Herrn Dr. Schäfer war es mir möglich, das Ausgangsprodukt, Chinidinsulfat, aus der Mannheimer Fabrik von Böhringer & Söhne in schöner Reinheit zu beziehen. Es sind dies sternförmig gruppirte, lange seidenglänzende Nadeln, die sich sehr leicht

[1]) Repert. Pharm. [2] XLVIII, 384, XLIX, Pharm. Centr. 1848, 308.

in Alkohol, schwieriger in Wasser, fast gar nicht in Aether lösen. Zur Gewinnung der Base wurde das schwefelsaure Salz in Wasser gelöst, mit Ammoniak gefällt und aus Alkohol in grossen, glasglänzenden Säulen krystallisirt erhalten, die an trockner Luft leicht verwittern. Bei rascher Ausscheidung bilden sie ein krystallinisches Pulver, das beim Erhitzen zu einer gelben Flüssigkeit schmilzt und beim Erkalten krystallinisch erstarrt. Die Krystalle lösen sich etwas in Chloroform, Benzol, leicht in Alkohol, schwieriger in Wasser. Die sauren wässrigen Lösungen zeigen blaue Fluorescenz.

Leers[1]) war der erste, der es versuchte, das Chinidin einer nähern analytischen Untersuchung zu unterwerfen. Jedoch ist es ihm nicht gelungen, eine richtige Molecularformel dafür zu geben. Auch die Ansichten der meisten übrigen Chemiker, die sich eingehend mit diesem Studium beschäftigten, variirten sehr in Betreff der Zusammensetzung dieses Alkaloids. In jüngster Zeit ist aber mit aller Sicherheit festgestellt, dass sich für die Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 1\frac{1}{2}H_2O$ zu entscheiden ist. Der beim fractionirten Krystallisiren constant bleibende Schmelzpunkt 168° C., sowie die von mir gemachten Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen sind dafür die besten Belege.

[1]) Lieb. Ann. 82, 147.

Jodmethylchinidin.

Nach demselben Verfahren, das Mallmann[1]) bei der Darstellung des Jodmethylchinin's angewandt hat und allgemein angewandt wurde, um zu Homologen dieser Chinaalkaloide zu gelangen, glaubte ich ebenfalls am sichersten zu gehen. Zu diesem Zwecke wurde etwas mehr als die äquivalente Menge Jodmethyl mit einer Lösung von Chinidin in überschüssigem Alkohol ungefähr 6 Stunden lang im Kolben mit Rückflusskühler erhitzt. Schon gleich beim Erwärmen trat röthliche Färbung ein, die allmälig intensiver wurde. Nach augenscheinlicher Vollendung der Reaction wurde zur Trockne verdampft, die Masse mit Wasser aufgenommen und der Rückstand abfiltrirt. Hierbei schied sich gewöhnlich noch unzersetzt gebliebenes Chinidin aus, das durch eine Schmelzpunktbestimmung sofort erkannt wurde. Die Lösung gab nach einigem Stehen grauweisse feine Nadeln, die jedoch durch ein- bis zweimaliges Umkrystallisiren fast reinweiss erhalten wurden: Sie lösen sich in Wasser verhältnissmässig schwieriger als in Alkohol; beim Erhitzen im Schmelzpunktbestimmungsröhrchen fangen sie schon an bei 242° C. sich zu bräunen, schmelzen bei 248° C. unter Braun- bis Schwarzfärbung und grosser Ausdehnung.

Auch versuchte ich in der Kälte durch längeres Stehenlassen der Flüssigkeit die Monojodmethylverbindung

[1]) Mallmann, Inaug.-Dissert. Freib. 1880.

zu erhalten. Eine Mischung von 12 Gr. Chinidin in 120 Gr. Alkohol gelöst wurde unter Zusatz von $5\frac{1}{2}$ Gr. Jodmethyl 8 Tage lang an einem dunklen Ort unter zuweiligem Schütteln sich selbst überlassen. Nach Verlauf dieser Zeit hatte sich eine weisse Masse abgeschieden, die Schmelzpunkt und Eigenschaften des oben erwähnten Jodmethylchinidins zeigte. Die Mutterlauge gab ebenfalls Krystalle und zwar weisse am Boden liegende und röthliche, die auf der Flüssigkeit herumspielten, welche aber zur Reinigung einer mehrmaligen Umkrystallisation bedurften. Diese Methode, auf kaltem Wege die Addition vor sich gehen zu lassen, gibt eine grössere Ausbeute und auch ein reineres Produkt, nur hat sie den Nachtheil, dass sie viel Zeit in Anspruch nimmt und dass bei Inangriffnahme von grösseren Mengen das Auftreten von Polyjodiden nicht zu vermeiden ist, die doch immerhin sehr schwierig entfernt werden können.

Bei Anwendung von 2 Mol. Jodmethyl auf 1 Mol. Chinidin in alkoholischer Lösung bei längerem Kochen im Kolben im Rückflusskühler machte ich die Erfahrung, dass sich zwei Produkte bilden, ein gelblich weisses und ein citronengelbes, welch letzteres sich bei der Analyse als Dijodmethylchinidin erwies, dessen Natur und Charakter ich im Folgenden beschreiben werde.

In verdünnter Salzsäure löst sich das Jodmethylchinidin mit gelber Farbe auf und beim Eindampfen oder nach einigem Stehen setzt sich am Boden des Gefässes eine klebrige gelbrothe Masse ab, höchst wahrscheinlich das salzsaure Salz $C_{20}H_{24}N_2O_2 . CH_3J . HCl$; dessen Bildung leicht durch Addition zu erklären ist.

Das Jodmethylchinidin krystallisirt mit einem Molekül Wasser, das es bei 100° C. verliert.

Zur Jodbestimmung wurde die mit Salpetersäure schwach angesäuerte wässrige Lösung mit salpetersaurem Silber versetzt und das Jodsilber gewogen. Die Analysen stimmen zu der Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 . CH_3J + H_2O.$$

1. Krystallwasser-Bestimmung.

0,5385 bei 100° getr. ergaben: 0,021 Gr. $H_2O = 3,9\%$ Wasser. Auf 1 Mol. Wasser berechnet kommen $3,862\%$.

2. Jodbestimmung.

0,332 Gr. im Exsiccator getr. Substanz ergaben: 0,167 Gr. AgJ = 0,092 Gr. J = $27,07\%$ Jod.

3. Verbrennung mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd.

a) 0,2786 im Exsiccator getrocknete Substanz gaben 0,549 Gr. CO_2 = 0,1497 Gr. C = $53,73\%$ C und 0,2094 Gr. H_2O = 0,02436 Gr. H = $5,7\%$ H.

b) 0,448 Substanz gaben: 0,887 Gr. CO_2 = 0,2319 Gr. C = $53,99\%$ C und 0,318 Gr. H_2O = 0,353 Gr. H = 7% H.

Berechnet auf die Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2CH_3J + H_2O.$$

C_{20}	= 252	= 54,077 %
H_{27}	= 27	= 5,773 „
N_2	= 28	= 6,00 „
O_2	= 32	= 6,1 „
J	= 127	= 27,25 „
	466	100,00 %.

1 Mol. Krystallwasser = 18 = $3,862\%$.

Gefunden:

J = 27,07%
C = a) 53,73„
b) 53,99„
H = a) 5,7 „
b) 7 „

Krystallwasser 3,9%.

Di-Jodmethyl-Chinidin.

Im Jahre 1878 wurde durch Claus und Buchler[1]) nachgewiesen, dass die Chinaalkaloide auch Halogenalkylen gegenüber als zweiwerthige Basen functioniren können, dass also an jedes der beiden in denselben befindlichen Stickstoffatome sich ein Halogenalkyl anlagern kann. So stellten sie aus Homocinchonidin mit Jodäthyl in alkoholischer Lösung das Di-Jodäthyl-Homocinchonidin dar. Kurz darauf wurden durch Bock,[2]) Kemperdick[3]) und Müller[4]) ähnliche Verbindungen in die Wissenschaft eingeführt, ebenso hat Mallmann das Di-Jodmethyl-Chinin, also das Isomere von dem hier zu beschreibenden Di-Jodmethyl-Chinidin dargestellt. Es war nunmehr kein Zweifel darüber, dass zur Darstellung des letzteren ein gleiches Verfahren eingeschlagen werden konnte. Schon bei der

[1]) Berl. Ber. 1878 S. 1516.
[2]) Inaug.-Dissert. Freib. 1879.
[3]) Inaug.-Dissert. Freib. 1879.
[4]) Inaug.-Dissert. Freib. 1879.

Beschreibung der Monojodmethylverbindung hatte ich darauf aufmerksam gemacht, dass bei Anwendung von 2 Mol. Jodmethyl auf 1 Mol. Chinidin in alkoholischer Lösung zwei Körper sich bilden. Der eine erwies sich als Monojodmethylchinidin, während aus der Mutterlauge, die durch das massenhafte Ausscheiden von Polyjodiden eine total röthliche Färbung einnimmt, nach zweitägigem Stehen an einem dunklen Orte nach und nach sich kleine citronengelbe Krystalle abschieden, die den Schmelzpunkt bei 145° C. zeigen. Doch glaubte ich ein unreines Produkt zu haben und zog daher vor, die zuerst ausgeschiedenen Krystalle durch Umkrystallisiren aus Wasser zu reinigen. Die so erhaltene Verbindung hat den Schmelzpunkt bei 156° C., nachdem sie schon bei 148° C. anfing sich zu zersetzen. Diese Darstellungsmethode ist jedoch aus dem Grunde weniger empfehlenswerth, weil das Bilden der Polyjodide ein häufiges Filtriren zur Folge hat und ohnehin diese der Krystallisation der Dijodalkylverbindung wesentlich im Wege stehen. Ausserdem hat dies Verfahren noch den Uebelstand, dass beim Eindampfen der alkoholischen Lösung zur Trockne eine schwere ölige Masse zurückblieb, die, weiter zu verarbeiten, mit grossen Schwierigkeiten verbunden war und in Folge dessen nicht näher untersucht wurde. Auch ist die Ausbeute der angewandten Menge entsprechend verhältnissmässig gering. Einfacher und um Arbeit und Zeit zu sparen und schneller zum Resultat zu kommen, wurde Monojodmethylchinidin in Alkohol gelöst, etwas mehr als die äquivalente Menge Jodmethyl zugesetzt, weil doch anzunehmen war, dass eine geringe Quantität Jodmethyl dif-

fundiren würde, und nach dem oben erwähnten Vorgang am Rückflusskühler erhitzt. Es blieb unzersetzt gebliebenes Monoprodukt zurück, während sich aus der überstehenden röthlichgelben Flüssigkeit nach wenigen Tagen bei Abhaltung von Licht das Di-Jodmethyl-Chinidin in prachtvoll citronengelben, unter dem Mikroskop als rhombische Tafeln erscheinenden Krystallen ausschied. Diese Krystalle lösen sich leicht in heissem und kaltem Wasser, weniger leicht in Alkohol, in Aether und Chloroform auch beim Erwärmen und ebenfalls in verdünnten Säuren, wie Schwefel- und Salzsäure.

Pasteur[1]) hat eine ähnliche Verbindung in citronengelben Prismen erhalten und sie als dijodwasserstoffsaures Chinidin mit der empirischen Formel

$$C_{20}H_{24}N_2O,\ 2HJ + H_2O$$

bezeichnet.

Ob diese mit der Besprochenen identisch, ist schwer zu ermitteln, weil jede Angabe der Darstellungsmethode fehlt.

Das Di-Jodmethyl-Chinidin krystallisirt mit anderthalb Molekülen Wasser.

Die Analysen führten zu folgenden Zahlen:

I. Krystallwasser-Bestimmung.

0,975 Gr. Substanz verloren beim Erhitzen auf 130°C. 0,041 Gr. Wasser = 4,2% Wasser.

Auf $1\frac{1}{2}$ Molekül berechnet kommen 4,25%.

[1]) Lieb. Ann. 82, 147.

2. Jodbestimmungen.

a) 0,2044 Gr. Substanz ergaben: 0,1571 Gr. JAg = 0,0849 Gr. J = 41,48% J.

b) 0,2354 Gr. Substanz ergaben: 0,175 Gr. JAg = 0,0971 Gr. J = 41,25% J.

3. Verbrennung mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd.

0,3851 im Exsiccator getrocknete Substanz ergaben: 0,6113 Gr. CO_2 = 0,1667 Gr. C = 43,28% C und 0,1813 Gr. H_2O = 0,0201 Gr. H = 5,21% H.

Berechnet für die Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2(CH_3J)_2 + 1\frac{1}{2}H_2O.$$

C_{32}	= 264	= 43,42 %
H_{30}	= 30	= 4,93 „
N_2	= 28	= 4,60 „
O_2	= 32	= 5,28 „
J_2	= 254	= 41,77 „
	608	100,00 %

Dazu $1\frac{1}{2}$ Mol. H_2O 27 = 4,25%.

Gefunden:

C	= 43,28 %
H	= 5,21 „
J	= a) 41,48 „
	b) 41,25 „

Krystallwasser = 4,2%.

Jodäthylchinidin.

Die Methode zur Darstellung des Jodäthylchinidin's beruht wesentlich auf denselben Principien, wie die vorhin erwähnte. Mischt man berechnete Mengen des in dem zehnfachen Gewicht Alkohol gelösten Chinidin's mit der entsprechenden Menge Jodäthyl zusammen und überlässt diese Masse 7—8 Tage sich selbst, so scheidet sich obige Verbindung in gelblich weissen feinen Nädelchen aus. Es liegt wohl auf der Hand, binnen kurzer Zeit durch Erwärmen die Reaction beschleunigen zu können. 12 Gr. Chinidin wurden durch Lösen in der zehnfachen Menge Alkohol unter Zusatz von 6 Gr. Jodäthyl in einem Kolben mit aufsteigendem Rohr 5—6 Stunden lang erhitzt. Beim Erkalten der weinrothen Flüssigkeit setzte sich eine weisse krystallinische Masse ab, die sich als Jodäthylchinidin erwies und durch einmaliges Umkrystallisiren aus Wasser den Schmelzpunkt bei 248° C. hatte, nachdem sie schon bei 242° C. anfing sich zu bräunen und auszudehnen.

Mallmann ist es allerdings nicht gelungen, durch Erwärmen der Lösung die Reaction beim Chinin zu beschleunigen, er erhielt vielmehr zum grössten Theil ein braunes Harz, dessen weitere Untersuchung aufgegeben wurde. Demnach scheint das Chinidin als ein Isomeres von Chinin den Halogenalkylen gegenüber eine grössere Reactionsfähigkeit zu besitzen. Auch ist hier bei Anwendung von

zu viel Jodäthyl die Bildung von gefärbten Nebenprodukten nicht zu vermeiden. Das Jodäthylchinidin krystallisirt aus Wasser in kleinen dünnen, vollkommen weissen Nadeln, ist in kaltem Wasser sehr wenig löslich, leichter in heissem und in Alkohol. Es hat kein Krystallwasser.

Analysen.

0,32 Gr. Substanz verloren bei 120° C. getrocknet an Gewicht 0,0022 = 0,65% Wasser.

1 Molekül verlangt 3,75%.

Jodbestimmung.

0,17 Gr. Substanz gaben 0,0833 Gr. Jodsilber entsprechend 0,045 Gr. Jod = 26,47%.

Verbrennung mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd.

0,2644 ergaben 0,538 Gr. CO_2 = 0,146 Gr. C = 55,2% C und 0,1564 Gr. Wasser entsprechend 0,01715 Gr. H = 6,436% H.

Berechnet auf die Formel:

$C_{20}H_{24}N_2O_2C_2H_5J$.

C_{22}	= 264	= 55,00	%
H_{29}	= 29	= 6,06	„
N_2	= 28	= 5,82	„
O_2	= 32	= 6,65	„
J	= 127	= 26,47	„
	480	100,00	%

Gefunden:

C	= 55,2	%
H	= 6,436	„
J	= 26,47	„

Di-Jodäthyl-Chinidin.

Um zur Darstellung dieses Körpers zu gelangen, verfuhr ich ganz in derselben Weise, wie dies beim Di-Jodmethyl-Chinidin angegeben ist. Die Reaction scheint in der Weise vor sich zu gehen, dass zuerst die Monojodäthylverbindung und erst daraus durch Aufnahme eines weiteren Moleküls Jodäthyl das Di-Jodäthyl-Chinidin erhalten wird. Auch hier machte ich die Beobachtung, dass bei Anwendung gleicher Mengen Jodäthyl und Chinidin durch Erhitzen im Kolben mit Rückflusskühler die besten Resultate erhalten wurden, während durch Erhitzen von 1 Mol. Chinidin auf 2 Mol. Jodäthyl im zugeschmolzenen Rohr im Wasserbad meist röthlich gefärbte, syrupartige Körper entstanden, aus denen nur eine kleine Portion krystallisirte, ein Versuch, der im hiesigen Laboratorium bei andern Chinaalkaloiden unter ähnlichen ungünstigeu Ergebnissen ausgeführt wurde. Es ist sehr vortheilhaft, das Erhitzen der alkoholischen Lösung im Kolben anstatt 6 – 8 Stunden, wenigstens 12—14 Stunden unter zuweiligem Zusatz von Jodäthyl fortgehen zu lassen, um mit Sicherheit auf eine vollkommene Umsetzung schliessen zu dürfen. Nach dieser Zeit hat sich der Alkohol röthlich gefärbt und nach dem Erkalten auf dem Wasserbade schied sich eine weisse Krystallmasse aus, die vom Alkohol getrennt, getrocknet, in wenig heissem Wasser aufgenommen wurde und sich bei der Analyse als Mono-

jodäthylchinidin erwies. Aus der Mutterlauge setzten sich bei genügender Concentration gelbe, zumeist auf einen Klumpen zusammengeballte, linsengrosse Krystalle ab, deren Schmelzpunkt bei 205° C. liegt. Dieselben Krystalle erhält man aus einer verdünnten Lösung bei längerem Stehen deutlicher, unter dem Microskop betrachtet, als prachtvoll hellgelbe, lange, dünne Tafeln erscheinend, die das Di-Jodäthyl-Chinidin, wie durch die Analyse hinlänglich bewiesen ist, charakterisiren. Es löst sich leichter in Wasser und schwerer in Alkohol, als die Monojodäthylverbindung, welches Verhalten im Allgemeinen den Di-Halogenalkylverbindungen der Chinaalkaloide eigenthümlich ist. Es enthält 1 Mol. Krystallwasser; die Analysen führten zu folgenden Zahlen:

1. Krystallwasser-Bestimmung.

0,549 Gr. Substanz verloren beim Trocknen auf 120° C. 0,017 Gr. H_2O = 2,86%.

Auf ein Molekül berechnet kommen 2,752% H_2O.

2. Jodbestimmung.

a) 0,158 Gr. Substanz ergaben: 0,116 Gr. AgJ = 0,06268 Gr. J = 39,63% J.

b) 0,372 Gr. Substanz ergaben: 0,2753 Gr. AgJ = 0,1488 Gr. J = 40,0% J.

3. Verbrennung mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd.

0,313 bei 120° getrocknete Substanz ergaben:
0,5213 Gr. CO_2 = 0,1421 Gr. C = 45,39% und
0,163 Gr. H_2O = 0,018 Gr. H = 5,7% H.

Berechnet auf die Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2(C_2H_5J)_2 + H_2O.$$

C_{24}	= 288	= 45,28	%
H_{34}	= 34	= 5,34	„
N_2	= 28	= 4,4	„
O_2	= 32	= 5,07	„
J_2	= 254	= 39,91	„
	636	100,00	%.

Dazu 1 Molekül H_2O = 18 = 2,752%.

Gefunden:

C =	45,39	%
H =	5,7	„
J = a)	39,63	„
b)	40,0	„

1 Molekül H_2O = 18 = 2,86%.

Bromäthylchinidin.

Ganz analog wie die Darstellung des Jodmethylchinidin's ist das Verfahren zur Gewinnung des Bromäthylchinidin's. Ungefähr 15 Gr. Chinidin in 120 Gr. Alkohol gelöst wurden mit 6 Gr. Bromäthyl 6—7 Stunden lang auf dem Wasserbad im Kolben mit Rückflusskühler erhitzt. Die alkoholische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in heissem Wasser gelöst, filtrirt und das unzersetzt gebliebene Chinidin von der in verschiedenen Farbennuancirungen auftretenden überstehenden Flüssigkeit getrennt. Bei der allzu stark gefärbten Flüssigkeit hielt ich es für zweckmässig, durch mehrmaliges Kochen mit reiner Thierkohle eine vollständige Entfärbung zu bewirken. Jedoch gelang es mir nicht, auf diese Weise eine reinere Lösung zu erhalten. Ich dampfte nunmehr die Lösung ein und liess fractionirt krystallisiren. Erst nach wochenlangem Stehen war eine geringe Menge büschelförmiger Nadeln ausgeschieden, die beim Auflösen in Wasser ein prachtvolles Farbenspiel zeigten. Die zwischen Fliesspapier gut abgepressten Krystalle zeigten den Schmelzpunkt bei 238° C. unter starker Ausdehnung und Schwarzfärbung. Da diese Art des Krystallisirenlassens sehr viel Zeit in Anspruch nahm, weil bezüglich des Eindampfens der wässrigen Lösung zur schnellen Gewinnung einer Krystallisation grosse Vorsicht anzuwenden ist, um

die richtige Concentration zu treffen, wurde die vom unzersetzt gebliebenen Chinidin abfiltrirte Flüssigkeit im Exsiccator über Schwefelsäure der langsamen Verdunstung überlassen. Schon nach zwei Tagen wurden kleine Flocken bemerklich, die sich nach und nach zu einer festen, klebrigen Masse zusammenballten und nach einmaligem Umkrystallisiren aus Wasser in Bezug auf ihre Reinheit nichts zu wünschen übrig liessen. Aus Wasser krystallisirt die Verbindung in kleinen Büscheln, die aus Alkohol viel prägnanter ausschossen, zum Theil in langen Nadeln. Bei der angewandten Menge Bromäthyl und Chinidin drängte sich mir die Vermuthung auf, ob es zweckmässig sei, die genau berechnete Menge Bromäthyl, oder einen Ueberschuss oder schliesslich etwas weniger als die äquivalente Menge in Angriff zu nehmen, um eine der angewandten Mischung entsprechende Ausbeute zu erhalten. Bei den verschiedenartig angestellten Versuchen:

12 Gr. Chinidin auf 7 Gr. Bromäthyl in 100 Gr. Alkohol;

10 Gr. Chinidin auf 5 Gr. Bromäthyl in 80 Gr. Alkohol;

10 Gr. Chinidin auf 3 Gr. Bromäthyl in 80 Gr. Alkohol

gelöst, kam ich zu dem Resultat, dass das letzte Verhältniss die meiste Ausbeute lieferte. 10 Gr. Chinidin auf 3 Gr. Bromäthyl in 80 Gr. Alkohol gelöst gaben ungefähr 5½ Gr. Bromäthylchinidin. Auch versuchte ich auf kaltem Wege diese Verbindung zu erhalten; aber erst nach 14tägigem Stehenlassen der alkoholischen Lösung

war die Reaction beendet und ausserdem ein Drittel der angewandten Menge Chinidin noch unzersetzt geblieben. Diese Methode ist demnach weniger empfehlenswerth. Das Bromäthylchinidin ist leicht löslich in Alkohol, auch in heissem Wasser, weniger in kaltem. In Salzsäure löst es sich ganz farblos auf, in Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe. Es enthält 1 Mol. Krystallwasser.

Die Elementaranalyse ergab folgende Resultate:

1. Wasserbestimmung.

a) 0,152 lufttrockne Substanz gaben bei 120° C. getrocknet 0,007 Gr. H_2O ab, entsprechend 4,6%, während auf 1 Mol. Wasser berechnet 4% kommen.

b) 0,3104 Gr. Substanz gaben bei 120° C. getrocknet 0,014 Gr. H_2O ab, entsprechend 4,5%.

2. Brombestimmung.

Auf Zusatz von Silbernitrat zu der mit Salpetersäure schwach angesäuerten Lösung fällt alles Brom als Bromsilber aus.

0,1804 Gr. ergaben 0,9825 Gr. Bromsilber = 0,03344 Gr. Brom = 18,524% Brom.

3. Verbrennung mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd.

0,315 Gr. bei 120° C. getrocknete Substanz ergaben 0,705 Gr. CO_2 = 0,192 Gr. C = 60,95% C und

0,192 Gr. H_2O = 0,0213 Gr. H = 6,762% H.

Berechnet für die Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2C_2H_5Br + H_2O.$$

C_{22}	= 264	= 60,969	%
H_{29}	= 29	= 6,693	„
N_2	= 28	= 6,467	„
O_2	= 32	= 7,396	„
Br	= 80	= 18,475	„
	433	100,00	%.

Dazu 1 Mol. Wasser = 18 = 4,0%.

Gefunden:

C	= 60,95	%
H	= 6,762	„
Br	= 18,524	„
1 Mol. H_2O	= a) 4,6	%
	b) 4,5	„

Methylchinidin.

Die überaus günstigen Resultate, welche beim Kochen der Methyl- oder Aethylhalogenverbindungen der Chinaalkaloide mit concentrirter Kalilauge unter Bildung neuer basischer Körper erhalten wurden, haben zu manchen weiteren Versuchen Anlass gegeben. In dieser Weise hatte Buchler[1]) aus Jodäthylcinchonidin das Aethylcinchonidin und Müller aus dem Brommethylcinchonin das Methylcinchonin erhalten. Letzterer erklärt den Verlauf der Reaktion dahin, dass das mit dem Brom als Bromwasserstoff fortgehende Atom Wasserstoff entweder dem Cinchonin entzogen und durch die CH_3-Gruppe ersetzt wird, oder dass aus dem mit dem Cinchonin verbundene Brommethyl Bromwasserstoff austritt und die restirende CH_2-Gruppe an das Cinchonin sich addirt. Versuche mit andern Chinaalkaloiden haben inzwischen dasselbe Resultat ergeben, und es war somit interessant zu untersuchen, ob das Jodmethylchinidin eine ähnliche Umsetzung erleiden würde.

Reines Jodmethylchinidin und Kalilauge von mittlerer Concentration wurden zusammengeschüttet und 2—3 Tage lang sich selbst überlassen. Hierbei hatte sich eine gelbe Masse von unverändertem Jodmethylchinidin abgeschieden, woraus man folgern konnte, dass in der Kälte keine wesentliche Zersetzung stattgefunden. Beim Kochen der Lösung, das in einem gut zugedeckten Wasserbad ausge-

[1]) Dessen Inaug.-Dissert. Freib. 1878.

führt wurde, wurden nach kurzer Zeit Oeltropfen bemerklich, die nach 12stündigem fortgesetzten Erwärmen sich als eine gelbe bis rothbraune Masse am Boden des Kolbens absetzte, welche von Aether fast vollständig aufgenommen wurde. Nach dem Verdunsten der filtrirten ätherischen Lösung blieb ein ölförmiges, klebriges Produkt zurück, das, nachdem es durch wiederholtes Auflösen in Aether, Behandeln mit Chlorcalcium möglichst gereinigt war, sogar nach 3monatlichem Stehenlassen nicht zur Krystallisation zu bringen war. Ich begnügte mich vorläufig damit, den Körper zu reinigen und eine Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung zu machen.

Analysen.

0,568 im Exsiccator getrocknete Substanz ergaben:

1) 1,531 Gr. CO_2 = 0,4175 Gr. C = 73,57% C und
0,4176 Gr. H_2O = 0,9464 Gr. H = 8,16% H.

2) 0,385 im Exsiccator getr. Substanz ergaben:
1,052 Gr. CO_2 = 0,287 Gr. C = 74,54% C und
0,269 Gr. H_2O = 0,0299 Gr. H = 7,76% H.

Berechnet für $C_{20}H_{23}(CH_3)N_2O_2$:	Gefunden:
C = 74,55 %	1) C = 73,57 %
	2) = 74,54 „
H = 7,94 „	1) H = 8,16 „
	2) = 7,76 „

Dass die Kohlenstoffbestimmung ad 1) etwas ungenau ausgefallen ist, rührt hauptsächlich daher, weil der zum Hinüberleiten angewandte Sauerstoff verbraucht und so noch unverbrannt gebliebene organische Substanz zurückgeblieben sein konnte.

Dafür, dass es nicht gelang, eine Krystallisation zu gewinnen, liessen sich zunächst zwei verschiedene Vermuthungen aufstellen: Einmal nämlich konnte durch einen überschüssigen Zusatz von Kali eine zuweitgehende Zersetzung des Jodmethylchinidin's eingetreten sein, oder es konnte an der richtig getroffenen Wahl der Lösungsmittel gefehlt haben.

Zuerst war mein Hauptaugenmerk darauf gerichtet, die richtige Concentration der Kalilauge zu ermitteln, und zwar nahm ich dreimal soviel Kali, als theoretisch die Beendigung der beabsichtigten Reaction erfordert hätte, aber auch hier waren die Resultate ungünstig. Schliesslich machte ich den Versuch, auf 12 Gr. Jodmethylchinidin, in 250 Gr. heissem Wasser gelöst, etwas mehr als die äquivalente Menge, nämlich 2,5 Gramm festes Kali zuzusetzen.

Nach 10stündigem Erhitzen in gut zugedecktem Wasserbade schied sich eine beträchtliche Menge gelben Oeles ab, das nach dem Lösen in Aether und Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorcalcium ebenso wenig Krystallisationstendenz besass, wie das vorhin beschriebene Produkt. Der Versuch, aus Chloroformlösung eine Krystallisation zu gewinnen, misslang ebenfalls, es setzte sich allerdings nach 5—6 Tagen eine talgartige Masse ab, die durch Berühren mit dem Finger weich wurde, ohne aber ganz flüssig zu werden. Auch in Kältemischung erfolgte nach wenigen Minuten die Entstehung einer festen weissen krystallinischen Masse, die aber bei gewöhnlicher Zimmertemperatur auch wieder zur ursprünglichen Substanz zerfloss. Andere Lösungsmittel, wie Benzol, Xylol etc.

ergaben dieselben Resultate. Vorderhand unterliess ich die Darstellung der Salze der neuen Base, da sie mir nicht die genügende Garantie der Reinheit zu bieten schien. Dagegen schien es mir doch interessant zu sein, das Verhalten dieser neuen Base andern Halogenalkylen gegenüber näher zu studiren. Da diese Arbeit viel Zeit in Anspruch nahm, suchte ich nebenbei das voraussichtlich reactionsfähigere Aethylchinidin zu studiren, in der Hoffnung, dass dessen Darstellung aus dem Bromäthylchinidin mittelst concentrirter Kalilauge bessern Erfolg bringen würde. Doch glaube ich wohl die Möglichkeit aussprechen zu dürfen, dass nach monatelangem Stehen der ätherischen Lösung des Methylchinidins es gelingen wird, eine Krystallisation zu erzielen.

Aethylchinidin.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung dieser äthylirten Base benutzte ich, wie gesagt, Bromäthylchinidin und verfuhr wie vorhin erwähnt. Auf circa 7 Gramm Bromäthylchinidin, in 250 Gramm heissem Wasser gelöst, kamen 2 Gramm festes Kali, also etwas mehr als die äquivalente Menge ebenfalls in wenig Wasser gelöst. Sofort schied sich eine weisse Masse ab und die überstehende Flüssigkeit wurde schwach roth gefärbt. Nach 8stündigem Kochen war die ausgeschiedene Masse zu einem gelbbraunen Oel zusammengeballt, das von der Flüssigkeit abfiltrirt und in Aether gelöst wurde. Die ätherische Lösung wurde über Chlorcalcium getrocknet und zur Krystallisation hingestellt. Nach kaum 8 Tagen setzten sich theils an den Wänden des Gefässes, theils am Boden gelbliche, fast durchsichtige Krystalle ab. Noch ehe der Aether verdunstet war, nahm ich die geeignetsten heraus, um eine Schmelzpunktbestimmung zu machen: Er liegt bei 162° C. Um sie zu reinigen löste ich sie mehrere Male in Aether und hierauf zeigten sie den Schmelzpunkt bei 168° C.

Dieselben Krystalle erhält man aus Chloroformlösung. Wegen der geringen Quantität konnte ich leider keine Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung machen. Für die Folge arbeitete ich mit gröseren Portionen und in verschiedenen Concentrationsverhältnissen. Auf 15 Gr. Substanz, die in 250 Gramm heissem Wasser gelöst waren, nahm ich 6 Gramm Kalihydrat und liess das Gemisch auf dem Was-

serbad in einem vor Licht geschützten Kolben, der zur Abhaltung der etwa auf die Flüssigkeit einwirkenden Kohlensäure mit einem Sicherheitsrohr versehen war, anstatt 8 Stunden nur 5 Stunden kochen: Ein anderer Versuch, bei dem das Verhältniss von 15 Gramm Bromaethylchinidin in 200 Gr. Wasser gelöst auf 8 Gr. Kali bei 6stündigem Kochen gewählt war, wurde auf dieselbe Weise ausgeführt; beide Mischungen gaben dasselbe Produkt, nämlich ein gelblichbraunes Oel, das in Aether gelöst wurde. Die ätherische Lösung wurde über Chlorcalcium getrocknet und zum freiwilligen Verdunsten hingestellt. Hierbei schieden sich wiederum einige ausgebildete Krystalle aus und so glaubte ich schon zu dem gewünschten Resultat gekommen zu sein.

Jedoch der constante Schmelzpunkt von 168° C. und die Eigenschaft dieser gereinigten Krystalle, die charakteristische Reaction des Chinidins mit Chlorwasser und Ammoniak (eine grüne Färbung) zu geben, zeigten zu klar und deutlich, dass das Ausgangsprodukt, Bromäthylchinidin trotz der häufigen Umkrystallisation noch immerhin von anhaftenden Partikelchen Chinidin verunreinigt war, welche nun einfach aus der ätherischen Lösung zuerst herauskrystallisirten. Ein abermaliger Versuch, der mit nochmals gereinigtem Material und zwar in dem Verhältniss von 15 Gramm Jodäthylchinidin in einer Lösung von 250 Gramm Wasser auf 6 Gramm Kali gemacht wurde, ergab ebenfalls das oben beschriebene Oel, das, wie angegeben, weiter behandelt wurde und nun die beschriebenen Krystalle nicht mehr lieferte: Es löst sich leicht in Alkohol und Aether, leichter in

Chloroform, wenig in Wasser. Vorläufig blieb mir nichts Anderes übrig, als eine sorgfältige Reinigung vorzunehmen und Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen zu machen, die denn auch bewiesen, dass meine Substanz die Zusammensetzung des Aethylchinidins besitzt.

Die Analysen des über Chlorcalcium getrockneten Oeles führten zu folgenden Zahlen:

1) 0,356 sngewandte Substanz ergaben:
   0,9725 Gr. CO_2 = 0,2652 Gr. C = 74,494% C. und
   0,267 Gr. H_2O = 0,0296 Gr. H = 8,314% H.
2) 0,415 angewandte Substanz ergaben:
   1,1367 Gr. CO_2 = 0,31 Gr. C = 74,69% C. und
   0,31185 Gr. H_2O = 0,03465 Gr. H = 8,35% H.

Berechnet für die Formel:

$C_{20}H_{24}N_2O_2C_2H_4$.

C_{22}	= 264	= 74,78%
H_{28}	= 28	= 7,954%
N_2	= 28	= 7,844%
O_2	= 32	= 9,422%
	352	100,0%

Gefunden:

C = 1) 74,494%
2) 74,69%

H = 1) 8,314%
2) 8,35%

Verhalten von Methylchinidin zu überschüssigem Jodäthyl.

Wie bei der Behandlung von Chinidin mit Jodalkylen in alkoholischer Lösung schön krystallisirende Verbindungen erhalten werden, so liessen sich auch bei Einwirkung der methylirten Base auf die Halogenalkyle ähnliche Umsetzungen erwarten. Zunächst versuchte ich in der Kälte eine derartige Reaction hervorzurufen, aber das wochenlange Stehen dieses Gemisches hatte nur eine tiefrothe Färbung zur Folge, und der Geruch des angewandten Jodäthyls war erheblich bemerkbar, welcher Umstand andeuten dürfte, dass eine Vereinigung nicht vorgegangen war. Ganz anders verhielt sich die Einwirkung in der Wärme. Das in überschüssigem Alkohol gelöste Methylchinidin wurde mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Jodäthyl in einem Kolben, der zur Zurückhaltung des etwa entweichenden Jodäthyls mit einem Sicherheitsrohr versehen war, circa 10 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Bereits war nach zwei Stunden röthliche Färbung eingetreten, die nach Verlauf der angegebenen Zeit so intensiv wurde, dass die Reaction für beendet gehalten werden konnte. Die Masse, bei der nach zweitägigem Stehen keine Veränderung wahrgenommen, wurde eingedampft und mit Wasser aufgenommen. Da aus der wässrigen Lösung nur ein dunkles Oel restirte, versuchte ich aus Alkohol eine krystallisirte Verbindung zu erhalten, aber auch hier war der Erfolg ungünstig. Die hierauf häufig wiederholten Versuche bezüglich der Lösungen in Alkohol ergaben nach ungefähr

14tägigem Stehen an einem dunklen Ort kleine rothe Körper, die nach mehrmaligem Aufnehmen in genanntem Lösungsmittel keine sichtbare Veränderung zeigten. Ein zweiter Versuch, der unter denselben Concentrationsverhältnissen am Rückflusskühler bei 6stündigem Kochen vor sich ging, lieferte dieselben Resultate. Eine Bestimmung dieser in so geringer Menge ausgeschiedenen Masse zu machen, war wegen ihrer Unhandlichkeit nicht möglich. Da ausserdem das Ausgangsmaterial verbraucht und Zeitmangel eingetreten war, um zu neuen Versuchen überzugehen, musste ich es hiermit bewendet sein lassen. Es liegt die Möglichkeit nahe, dass, wenn mit grösseren Mengen, als wie mir zu Gebote standen, gearbeitet wird, bei Anwendung der richtig getroffenen Lösungsmittel krystallisirende Verbindungen erhalten werden können, die uns über das interessante Verhalten der neuen Verbindungen andern Halogenalkylen gegenüber näheren Aufschluss geben.

Jodäthylchinidin und überschüssiges Bromaethyl.

Höchst wichtig war es zu erfahren, ob vielleicht überflüssiges Bromäthyl bei der Einwirkung auf Jodäthylchinidin im Stande sein würde, das Additionsprodukt Bromäthyl-Jodäthylchinidin zu bilden, oder ob Jod das Brom oder umgekehrt Brom das Jod austauschen könne. Bei den Versuchen, die sowohl in einem Kolben mit Rückflusskühler bei Anwendung von etwas mehr als der äquivalenten Menge und sogar eines Ueberschusses Bromäthyl

wie auch in zugeschmolzenen Röhren bei 5—6stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad angestellt wurden, bemerkte ich gar keine Veränderung: Das Jodäthylchinidin war völlig unzersetzt geblieben. Der qualitative Nachweis auf Jod oder Brom mittelst Chlorwasser und Schwefelkohlenstoff zeigte eminent klar Jod an, während eine Bromreaction bei wiederholten Versuchen sich nicht erkennen liess. Auch der Schmelzpunkt stimmte genau mit dem des früher beschriebenen Jodäthylchinidins überein. Ein anderer Vorgang, der wesentlich darauf beruhte, die Einwirkung von Jodäthylchinidin auf Jodmethyl, nahezu in äquivalenten Mengen angewandt, zu studiren, gab eine etwas gelblich gefärbte syrupähnliche Masse, die wenig Krystallisationstendenz besass. Bessere Resultate erhielt ich bei der Einwirkung von Bromäthylchinidin auf überschüssiges Jodäthyl; hierbei machte ich die interessante Entdeckung, dass Jodäthyl das Bromäthyl im Bromäthylchinidin unter Bildung von Di-Jodäthyl-Chinidin vollständig verdrängt.

Das Gemisch von circa 5 Gramm Bromäthylchinidin in alkoholischer Lösung mit der gleichen Menge Jodäthyl lieferte bei 8stündigem Erhitzen im Kolben mit Rückflusskühler eine intensiv gelbe Flüssigkeit, die zur Trockne verdampft beim Aufnehmen in Wasser sofort als breiartige, gelbe Masse sich absetzte. Beim Ermärmen derselben erfolgte wiederum eine ganz klare Lösung und schon nach 10 Stunden bildeten sich kleine, meist auf kleine Haufen zusammengeballte, stark gelbe Krystalle, die den Schmelzpunkt des schon erwähnten Di-Jodäthyl-Chinidins, der bei 205° C. liegt, hatten. Auch qualitativ zeigte sich

deutlich die Anwesenheit von Jod, indem der Nachweis bei Anwendung von wenig Substanz in verhältnissmässig sehr verdünnter Lösung noch immer charakteristisch war. Ich darf sogar die Behauptung aussprechen, dass diese Darstellungsmethode des Di-Jodäthyl-Chinidin's der durch direkte Einwirkung von 2 Mol. Jodäthyl auf 1 Mol. Chinidin erfolgenden vorzuziehen ist; sie führt schneller zum Ziele und gibt auch eine der angewandten Menge entsprechende, befriedigende Ausbeute.

Leider ist es mir nicht gelungen, das Verhalten der neuen unkrystallisirten Basen dem Chinidin gegenüber näher constatiren und einige wichtige Beziehungen aufdecken zu können, glaube jedoch in genügender Weise dargethan zu haben, dass das Chinidin ebenso wie die übrigen Chinaalkaloide die Fähigkeit hat, Halogenalkyle zu addiren und daraus durch Behandeln mit Kalilauge neue basische Körper zu liefern.

Die im Vorstehenden beschriebenen Untersuchungen wurden auf Veranlassung des Herrn Prof. Claus im Freiburger Universitäts-Laboratorium ausgeführt.

Am Schluss meiner Abhandlung dürfte es mir gestattet sein, meinen verehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. Claus und Herrn Privatdocenten Dr. Willgerodt für die mir bei der Arbeit erwiesene freundliche Unterstützung meinen Dank auszusprechen.

D. V.